

ISHOD TRUDNOĆE NAKON IZVANTJELESNE OPLODNJE

MIRO KASUM*

Tijekom 2004. godine klinička stopa trudnoća po aspiraciji i transferu nakon in vitro fertilizacije (IVF) u Europi bila je 26,6% vs. 30,1%. Pojavnost jednoplodnih trudnoća, dvojaka i trojaka bila je 77,2% vs. 21,7% vs. 1%. Ukupna stopa multiplih porođaja od 22,7% tijekom 2004. god. pala je u usporedbi s 23,1% u 2003. godini i 24,5% u 2002. Udjel djece rođene nakon IVF-a kretao se od 0,2% do 6,2% u odnosu na svu novorođenu djecu. Trudnoće iz IVF-a su vrlo često povezane s nekoliko opstetričkih i perinatalnih komplikacija. Većina tih komplikacija su povezane s multiplim trudnoćama, no čak se čini da su zahvaćene i jednoplodne trudnoće. Neonatalne su komplikacije primarno rezultat prijevremenih porođaja. Treba upoznati bolesnice da su trudnoće iz IVF-a povezane s povećanim rizikom višestrukih trudnoća, prijevremenih porođaja, malom porođajnom težinom i komplikacijama u svezi s takvim ishodima. Uvedeno je nekoliko strategija za smanjenje broja multiplih trudnoća višeg reda. Glavni cilj tih strategija je prijenos manje zametaka više kakvoće, da bi se maksimirala stopa trudnoće i minimizirao rizik multiplih trudnoća višeg reda.

Deskriptori: IZVANTJELESNA OPLODNJA - komplikacije; ISHOD TRUDNOĆE

UVOD

Od prve trudnoće u jajovodu 1976. god. i rođenja prvog djeteta 1978. nakon postupka izvantjelesne oplodnje prošla su tri desetljeća. Otada do danas uspjelo se postići više od milijun trudnoća širom svijeta pomoću raznih metoda potpomognute oplodnje (MPO), od čega je najviše IVF (*in vitro fertilization*) trudnoća, a znatno manje uz GIFT (gamete intrafallopian transfer) i ZIFT (*zygote intrafallopian transfer*). Prema podacima iz SAD-a, od ukupnog broja porođaja dovršenih tijekom 2003. god. bilo ih je oko 1% i 18% od multiplih porođaja nakon neke od metoda asistiranog oplodnje. U Europi su se 2002. god. MPO najčešće primjenjivale u skandinavskim zemljama, što je pridonijelo između 2,2% - 3,9% svih novorođenih. To je bilo još izraženije u Danskoj, gdje je 6,2% svih porođaja bilo začeto nakon MPO-a. Trud-

noće nakon IVF-a češće su povezane s nekoliko opstetričkih i perinatalnih komplikacija u odnosu na spontano začete trudnoće, što je osobito izraženo kod višeplođnih trudnoća, premda mogu slično biti zahvaćene i jednoplodne (1).

STOPE TRUDNOĆA

Stopa zanošenja po jednom ciklusu u IVF postupku u stalnom je laganom porastu i slična je fekundabilnosti u prirodnom ciklusu u općoj populaciji, a kreće se oko 25%. Na trudnoću nakon IVF-a utječu brojni čimbenici, a najvažniji od njih je dob ženskog partnera, povišen FSH (folikularno stimulirajući hormon), miomi i endometrioza. Analiza životnih tablica pokazuje da je stopa zanošenja relativno stalna u najmanje 6 ciklusa, tako da je kumulativna uspješnost zanošenja viša nakon ponavljanja IVF postupka. Prema 8. izvješću (2008. god.) ESHRE (*European Society of Human Reproduction and Embryology*) iz registara 29 europskih zemalja utvrđeno je da je tijekom 2004. god. stopa kliničkih trudnoća nakon IVF-a po aspiraciji i transferu zametka bila 26,6% odnosno 30,1%. Slična stopa zanošenja

od 27,1% odnosno 29,8% bila je i nakon intracitoplazmatske injekcije spermija (ICSI) ili mikroinjekcije (2). Prema podacima ASRM-a (*American Society for Reproductive Medicine*) iz 2002. god. u SAD-u je stopa porođaja dosegla 31,6% po jednom IVF pokušaju (3). Prema najnovijim rezultatima objavljenim 2009. god. kumulativna stopa novorođenih nakon 6 ciklusa IVF-a dosegla je 72%, od čega je 86% kod žena mlađih od 35 godina i 42% kod starijih od 40 godina, što upućuje na vrlo uspješno liječenje neplodnosti kod mlađih osoba, te onemogućavanje nastupa fiziološkog pada plodnosti kod žena starije dobi (4).

SPONTANI POBAČAJI

Supklinički pobačaji su relativno česti u svim trudnoćama nakon MPO-a, slično kao i u spontanom ciklusima. Takvi poremećaji znatno su povišeni kod multiplih trudnoća i javljaju se u 35% -36% kod dvojaka, 53% - 59% kod trojaka, 47% - 65% u četvoraka. Kod jednoplođnih trudnoća supklinički pobačaji se javljaju u 26% slučajeva i najčešće se posljedica spontanog odumiranja jednog od ranijih

* Klinika za ženske bolesti i porode KBC-a, Petrova 13, 10000 Zagreb

Adresa za dopisivanje:
Miro Kasum, Klinika za ženske bolesti i porode KBC-a, Petrova 13, 10000 Zagreb

dvojaka (nestajući dvojci) (5-7). Učestalost kliničkih spontanih pobačaja nakon IVF-a slična je kao u općoj populaciji i kreće se oko 15%. Kao i stopa zanošenja u velikoj mjeri je ovisna o dobi ženskog partnera, citogenetskom oštećenju spermija te povišenom ili sniženom indeksu tjelesne mase (8-10). To se odnosi na slučajeve prijenosa svježeg embrija, no primjenom zametaka nakon krioprezervacije i odmrzavanja za očekivati je nešto veću učestalost spontanih pobačaja (11).

Prema izvješćima iz 2008. god. klinička stopa pobačaja kreće se od 12,6% uz ICSI, 15,7% nakon IVF-a, do 22,2% kod žena s policističnim jajnicima nakon IVF-a (12). U žena koje slabije reagiraju na stimulaciju ovulacije učestalost se ranih kliničkih pobačaja kod jednoplodnih trudnoća ne razlikuje od žena koje normalno reagiraju na poticanje ovulacije, a kreće se oko 31%. No, učestalost pobačaja raste u ovisnosti o dobi, počevši od žena mlađih od 35 godina (22%), od 36 do 39 godina (32%), do iznad 40 godina (59%) (13). Kromosomske se nepravilnosti nalaze u 63,2% slučajeva spontanih pobačaja nakon MPO-a, od čega 54,5% otpada nakon IVF-a, 61,5% nakon mikroinjekcije, 80% nakon ekstrakcije spermija iz testisa uz ICSI te 85,7% nakon homologne inseminacije. Kako su kod spontanih pobačaja uz prirodno začeće kromosomske nepravilnosti još češće, jer se nalaze u 71,5% slučajeva, to upućuje na zaključak da tehnički postupci MPO-a nisu rizični čimbenici u nastanku kromosomskih anomalija (8).

Unatoč prijepornim mišljenjima, otkrivanje aneuploidija utemeljeno na iskustvu velikog uzorka više od 20 000 slučajeva, pokazuje da preimplantacijska genetska dijagnostika (PGD) značajno utječe na ishod trudnoće u bolesnica s lošom prognozom u IVF postupku. Utvrđeno je da se primjena PGD-a pozitivno odražava na kasniju reprodukciju poboljšanjem stope implantacija i trudnoća i sa smanjenjem broja spontanih pobačaja, kod bolesnica u IVF postupku koje su poodmakle dobi, s ponavljanim neuspjelim pokušajima IVF-a i s habitualnim pobačajima. Premda je izostao pozitivan učinak testiranja aneuploidija na kasniju reprodukciju nakon izvantjelesne oplodnje u nekoliko manjih serija i nedostatak randomiziranih kontroliranih studija, povoljan učinak je osobito izražen kod istih bolesnica u kojih je učinjen PGD u IVF postupku, u odnosu na IVF postupke bez PGD-a (14).

EKTOPIČNE TRUDNOĆE

Izvanmaternična trudnoća se opaža češće kod trudnoća nakon MPO-a nego u prirodnom ciklusu, a javlja se u 2,1% slučajeva u odnosu na sve asistirane trudnoće. Pojavnost ektopične trudnoće ovisi o vrsti primijenjenog MPO-a, a kreće se od 2,2% uz IVF, 3,6% uz ZIFT, 1,4% kod doniranih oocita te 0,9% uz surogat majku. U slučajevima IVF trudnoća uz raniju trudnoću u jajovodu, pušenje, tubarni faktor neplodnosti i endometrioza, povišen je rizik nastanka izvanmaternične trudnoće, a isti je rizik smanjen kod žena koje su prethodno rađale. Osim toga, prijenos 2 ili manje zametaka visokog implantacijskog potencijala snizuje mogućnost nastanka ektopične trudnoće, u odnosu na transfer više od 3 embrija (15).

Premda je istodobna nazočnost intrauterine i ektopične trudnoće iznimno rijetka pojava nakon prirodnog zanošenja (1:30 000), kod postupka izvantjelesne oplodnje povišen je rizik nastanka heterotopičnih trudnoća, što se pripisuje transferu više zametaka u kombinaciji s upalnim oštećenjima jajovoda. Stoga je u ranoj trudnoći nakon MPO-a nužan intenzivan nadzor i primjena kvalitetnog ultrazvuka, da bi se što prije lokalizirala trudnoća. Intrauterina lokalizacija trudnoće nakon IVF-a ne isključuje istodobnu nazočnost i tubarne trudnoće, na što posebno treba posumnjati kod pojave simptoma boli ili krvarenja. Rana dijagnoza i liječenje heterotopične trudnoće uklopljenjem jajovoda omogućuje perinatalni ishod sličan ostalim jednoplodnim trudnoćama (16).

JEDNOPLODNE TRUDNOĆE

Prema izvješćima većine ranijih i najnovijih studija s velikim brojem trudnoća nakon izvantjelesne oplodnje nađeno je da su jednoplodne trudnoće kompliciranije u odnosu na jednoplodne spontane trudnoće. Uz češće pojavljivanje spontanih pobačaja od (23,4% vs. 10,5%), nađeno je kraće trajanje trudnoće (38,6 vs. 39,3 tjedana), više prijevremenih porođaja (12,6% vs. 2,7%), 2 do 4 puta veća pojava novorođenčadi niske (< 2500 g) i vrlo niske porođajne težine (< 1500 g) uz viši perinatalni mortalitet (18,6 vs. 12,3 promila). Međusobne razlike u komplikacijama između jednoplodnih trudnoća nakon IVF-a u odnosu na spontane trudnoće nisu posljedica različite dobi ili pariteta ispitanica, što se izbjeglo pri oda-

biru ispitanica kod istraživanja, već se smatra da je to posljedica predležee neplodnosti *per se*, lijekova za poticanje ovulacije, muškog faktora od strane spermija, primijenjenog MPO-a, laboratorijskih okolnosti pri kultiviranju embrija ili kombinacije navedenih čimbenika (17-23). Iznimno, pri sličnom istraživanju takve razlike u komplikacijama IVF-a i spontanih jednoplodnih trudnoća nisu uočene (24).

VIŠEPLODNE TRUDNOĆE

Znanstveno, stručno i tehnološko usavršavanje dovelo je do viših stopa zanošenja nakon IVF-a, što je rezultiralo većim brojem živorođenih, no primjena više zametaka kod transfera rezultirala je istodobno većom stopom multiplih trudnoća. Prije gotovo 3 desetljeća opaža se redovito viša pojava dvojak i multiplih trudnoća višeg reda (trojci i više). Od 1980. do 1997. god. viša je pojava živorođenih dvojak za 52%, dok je istodobno broj djece iz trudnoća višeg reda porastao čak za 404% (25). Tako značajan porast novorođenih iz višestrukih trudnoća uglavnom je pripisivan utjecaju lijekova za indukciju ovulacije i postupku izvantjelesne oplodnje *per se* (26). Prema podacima iz SAD-a u 1997. god. od multiplih trudnoća višeg reda zanimalo ih je spontano tek oko 18%, nakon indukcije ovulacije 38%, a čak 43% nakon IVF-a (27). U posljednje se vrijeme ipak opaža opći trend laganog pada pojavnosti multiplih trudnoća.

Prema podacima izvješća ESHRE-a (2008. god.) tijekom 2004. god. bilo je 77,2% pojedinačno rođenih i 22,7% porođaja kod multiplih trudnoća, od čega 21,7% otpada na blizance i 1% na trojke, što je ipak manje u odnosu na pojava multiplih trudnoća od 23,1% tijekom 2003. i 24,5% u 2004. godini (2).

Smatra se da IVF postupak *per se* povećava pojava dvojak 20 puta, a trojaka i četvoraka za čak 400 puta u odnosu na spontane trudnoće (28). Premda je većina multiplih trudnoća nakon IVF-a multizigotna, jer nastaju iz više embrija, pojava je monozigotnih multiplih trudnoća također u porastu od 0,4% na 1% - 5% ili u odnosu na 1/330 spontanih trudnoća (29). Monozigotne multiple trudnoće češće se povezuju sa spontanim pobačajima, strukturalnim kongenitalnim anomalijama, disproporcijom rasta i sindromom međusobne transfuzije dvojak. Viša zastupljenost monozigotnih multi-

plih trudnoća pripisuje se mikromanipulacijskim tehnikama na zametcima kao što je potpomognuto izlijevanje (assisted hatching, AHA) i laboratorijskim medijima za blastociste (30). Ipak, čini se da najnovije poboljšanje kakvoće medija za blastociste smanjuje učestalost formiranja monozigotnih multiplih trudnoća (31). Osim navedenih čimbenika uočeno je da je i izostanak plaćanja IVF postupka od strane zdravstvenog osiguranja dodatan rizičan čimbenik u nastanku multiplih trudnoća. Naime, u tim slučajevima bez novčane potpore fonda nastoji se intenzivnijom stimulacijom ovulacije postići trudnoću u što manje ciklusa, da bi se dobilo što više folikula i jajnih stanica. Na taj se način povisuje broj embrija pri transferu u jednom IVF postupku, čime se postiže bolje zanošenje po ciklusu, ali i veća učestalost višestrukih trudnoća višeg reda, u odnosu na postupke koje novčano pokriva fond zdravstvenog osiguranja (32). I naposljetku, neplodni parovi vrlo često smatraju rođenje dvojaka prihvatljivim ili čak poželjnim, jer se na taj način ubrzano ispunjava cilj kompletiranja obitelji, katkad nakon dužeg vremena iščekivanja potomstva (33).

BLIZANCI

Za razliku od jednoplodnih trudnoća nakon IVF-a, gdje uglavnom postoji opći konsenzus o značajnijoj zastupljenosti perinatalnih komplikacija u odnosu na jednoplodne trudnoće u općoj populaciji, kod blizanačkih trudnoća međusobne su razlike slične, obrnute ili ih nema. Kao što bi se i očekivalo kod dvojaka uz IVF, u odnosu na jednoplodne trudnoće nakon IVF-a i dvojke začete prirodno, nađena je veća pojavnost djece prijevremeno rođene i s niskom porođajnom težinom (34, 35). Sličnim istraživanjem, uspoređujući međusobno parametre perinatalnog ishoda kod blizanačkih trudnoća nakon IVF-a uz indukcije ovulacije u odnosu na spontano začete blizance, nisu uočene značajnije razlike (36). S druge strane, kod blizanačkih trudnoća nakon prirodnog začeća opažena je neočekivano veća pojavnost prijevremeno rođene djece s niskom porođajnom težinom, u odnosu na dvojke nakon poticanja ovulacije ili IVF-a, gdje toga nije bilo (2,5% vs. 4,7%). U tim je slučajevima patohistološkom analizom posteljica blizanaca nakon indukcije ovulacije i IVF-a utvrđen viši omjer dikorionskog i monokorionskog tkiva (95/5), dok je kod spontano začelih dvojaka taj omjer

bio niži (54/46). Utvrđeno je da se kod dikorionskih dvojaka vrlo rijetko opaža sindrom transfuzije jednog do drugog dvojaka, a kod monokorionskih dvojaka se javlja u oko 15%-30% slučajeva. Stoga se smatra da se tijekom prirodne blizanačke trudnoće, koja sadrži više monokorionskog tkiva, češće javlja poremećaj cirkulacije dvojaka u placenti, što se odražava smanjenom težinom djeteta i prijevremenim porođajem (37, 38).

TROJCI

Kako su trojci i trudnoće višeg reda nakon IVF-a rijetke, teško je analizirati perinatalni ishod na većoj populaciji, a kako su još rjeđe spontane trudnoće trigena, zapravo je nemoguće formirati kontrolnu skupinu. Takve višestruke trudnoće navode se obično u manjim serijama, a popraćene su češćim maternalnim i neonatalnim komplikacijama s nepovoljnim perinatalnim ishodom. Od maternalnih komplikacija najčešće su hipertenzija (50%), anemija (44,4%), postpartalno krvarenje (44,4%), trombocitopenija (20,2%), gestacijski dijabetes (18,4%) i kolestaza (8,7%). Uz prosječnu dob trudnoće od 33 tjedna i s težinom pri porođaju od 1664 g najčešće su neonatalne komplikacije prijevremeni porođaji (< 28 tjedana 8,8%, < 32 tjedna 42,1%) i vrlo mala tjelesna težina (< 1500 g, 38%), kongenitalne anomalije (11,7%) uz perinatalni mortalitet do 64,3 promila. (39, 40). Zbog brojnih komplikacija i rizičnosti koje prate multiple trudnoće, majke trudnoću podnose teže u odnosu na jednoplodne trudnoće, bez obzira je li riječ o dvojcima ili trojcima (41).

RASPRAVA

Fiziološke mehanizme i rizične faktore koji dovode do fetalnih, maternalnih i neonatalnih komplikacija s nepovoljnim djelovanjem na perinatalni ishod nakon IVF-a teško je razjasniti, no uz sami postupak navode se lijekovi za poticanje ovulacije (više žutih tijela), liječena ili neliječena neplodnost, viša maternalna dob (> 35 g), spontani ili namjerni prekidi trudnoće, paritet, pretjerana anksioznost («premijska trudnoća») i socijalno-ekonomski status. Neonatalne komplikacije su primarno rezultat prijevremenih porođaja, a perinatalni ishod je sličan za jednoplodne ili multiple trudnoće prilagođene prema njenoj dobi. Ipak, stvarni neonatalni ishod trudnoće nije isti, jer je

prosječna dob trudnoće u tjednima za jednoplodne, dvoplodne, troplodne i četveplodne trudnoće različita (39 vs. 36 vs. 33 vs. 31). U posljedice prijevremenog porođaja pripadaju djeca niske i vrlo niske porođajne težine, respiratorne i gastrointestinalne smetnje, povišen perinatalni morbiditet i mortalitet te neurološka oštećenja (27). Takve trudnoće nakon IVF-a, a osobito ako su višestruke, zahtijevaju intenzivniji ambulantni i prema potrebi hospitalni nadzor, posebno pred porođajem, uz češće intervencije i višu učestalost primjene carskog reza na spon-tane trudnoće (11,4% vs. 6,7%) (42).

Promatrajući ishod neurološkog razvoja kod djece začete postupkom izvanmaterne oplodnje općenito ne nalazimo nepravilnosti u odnosu na opću populaciju djece i premda IVF *per se* nije nezavisni rizičan faktor, ipak viša učestalost dvojaka, prerano rođene djece i novorođenčadi s niskom porođajnom težinom znače najvažnije rizične čimbenike u nastanku neuroloških posljedica (cerebralna paraliza, mentalna retardacija, mentalni i psihomotorni poremećaji razvoja (43, 44).

Analizirajući pojavnost kongenitalnih anomalija kod djece začete IVF-om, brojne ranije studije naglašavale su ili pak negirale njihovu nazočnost, a to se ponavlja još i danas. Novija metaanaliza, premda opterećena metodološkim problemima, standardizacijom klasifikacije, bez utjecaja ostalih čimbenika i malim brojem trudnoća, ne nalazi višu učestalost kako općih tako i specifičnih kongenitalnih anomalija (45). Nastojeći nadopuniti ranija izvješća, slično istraživanje nalazi dvostruko veću učestalost kongenitalnih nepravilnosti uz ICSI (8,6%) i IVF (9%) u odnosu na prirodno začetu djecu (4,2%). Ipak, bolesnice se nakon IVF-a ne trebaju obeshrabriti, jer su ovakve nepravilnosti iznimno rijetke s niskim apsolutnim rizikom, a za nove spoznaje potrebna su daljnja istraživanja (46).

Premda je u trudnoćama nakon IVF-a povišen rizik opstetričkih komplikacija, kao što su placenta previja i abrupcija posteljice, gestacijski dijabetes, hidramnios, preeklampsija, porođaji carskim rezom i postpartalna krvarenja, apsolutni rizik nije visok i u većini slučajeva ishod trudnoće je povoljan (47). Zbog povišenih maternalnih i perinatalnih rizika u trudnoćama nakon IVF-a, svi parovi podvrgnuti takvom liječenju trebaju biti detaljno upoznati s mogućim opasnostima, a nastupom trudnoće potrebno je uključiti intenzivnu prenatalnu skrb (48).

Trudnoće nakon IVF-a popraćene su većom učestalošću perinatalnih komplikacija nego u općoj populaciji, što zahtijeva dodatne troškove i dugotrajna liječenja. Kako tome najviše pridonose multiple trudnoće s popratnim prijevremenim porođajima, to je najveći problem IVF-a. Za rješavanje problema trebalo bi smanjiti broj višestrukih trudnoća do rađanja dvojaka, što se često smatra još prihvatljivim, ili rađanja jednog djeteta, što je idealan ishod IVF-a. Redukcija višestrukih trudnoća danas se uspješno provodi pomoću nekoliko preventivnih metoda i vrsta liječenja, što rezultira poboljšanim perinatalnim ishodom. Uz stalni trend prijenosa manjeg broja zame-taka, primjenjujući najčešće 2 ili 1 zame-tak, uspjelo se trajno smanjiti prosječnu stopu multiplih trudnoća od 26,9% u 2000. god., na 25,5% u 2001., na 24,5% u 2002. god., na 23,1% u 2003. i na 22,7% u 2004. godini. Štoviše, unatoč smanjenju broja embrija, stopa trudnoća po transferu je ipak neznatno porasla od 29,6% (2003. g.) na 30,1% (2004. god.). Istodobno najznačajniji su podatci u smanjenju učestalosti trojaka, koja se kretala od 3,6% u 1997. god., 2,3% u 1998. i 1999. god., 1,9% u 2000. god., 1,5% u 2001. god., 1,3% u 2002. god., 1,1% u 2003. te 1% u 2004. god. Ipak, unatoč smanjenju broja zametaka, pojavnost blizanačkih trudnoća nakon IVF-a još se i sad kreće od 16% do 35%, koje imaju povišen rizik perinatalnih komplikacija na koje se nadovezuju troškovi postnatalne skrbi. Stoga, daljnje smanjivanje prijenosa broja zametaka s 2 na 1 kod svih bolesnica u IVF postupku pokazalo se izrazito učinkovitim u smanjivanju blizanačkih trudnoća (21% vs. 0%)/ESHRE 2008./ (2). Bilo bi idealno kad bi se nastanak multiplih trudnoća višeg reda spriječio boljom kontrolom indukcije ovulacije i prijenosom manjeg broja zametaka, no u slučajevima izostanka uspješnih preventivnih mjera postoji veća mogućnost javljanja fetalnih, maternalnih i neonatalnih komplikacija. Da bi se smanjile ili potpuno uklonile nepoželjne komplikacije kod takvih višestrukih trudnoća, primjenjuju se operacijske metode multifetalnog smanjenja trudnoća i selektivnog reduciranja plodova s utvrđenom anomalijom (49, 50).

ZAKLJUČAK

Trudnoće nakon izvantjelesne oplodnje su povezane s većom pojavnosti fetalnih, maternalnih i neonatalnih kom-

plikacija. Premda se većina takvih komplikacija češće povezuje s višestrukim trudnoćama, ipak su tako slično zahvaćene i jednopodne trudnoće nakon IVF-a. Neonatalne komplikacije su posljedica češćih prijevremenih porođaja, a perinatalni ishod jednopodnih i višepodnih trudnoća je ovisan o trajanju trudnoće. Zbog svoje rizičnosti, trudnoće nakon izvantjelesne oplodnje zahtijevaju intenzivniji perinatalni medicinski nadzor, češće operacijsko dovršenje porođaja te naglašeniju postnatalnu skrb.

LITERATURA

- Andersen AN, Erb K. Register data on assisted reproductive technology (ART) in Europe including a detailed description of ART in Denmark. *Int J Androl* 2006;29:12-6.
- Andersen AN, Goossens V, Ferraretti AP, Bhat-tacharya S. Assisted reproductive technology in Europe, 2004: results generated from European registers ESHRE. *Hum Reprod* 2008;23:756-71.
- Society for Assisted Reproductive Technology: American Society for Reproductive Medicine. Assisted reproductive technology in the United States: 2001 results generated from the American Society for Reproductive Medicine/Society for Assisted Technology registry. *Fertil Steril* 2007;87:1253-66.
- Malizia BA, Hacker MR, Penzias AS. Cumulative live-birth rates after in fertilization. *N Engl J Med* 2009;360:236-43.
- La Sala GB, Niucera G, Gallinelli A. Spontaneous embryonic loss following in vitro fertilization: Incidence and effect on outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:741-5.
- Dickey RP, Taylor SN, Lu PY. Spontaneous reduction of multiple pregnancy: incidence and effect on outcome. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:77-80.
- Pinborg A, Lidegard O, Freisleben L, Andersen AN. Consequences of vanishing twins in IVF/ICSI pregnancies. *Hum Reprod* 2005;20:2821-4.
- Bettio D, Venci A, Levi Setti PE. Chromosomal abnormalities in miscarriages after different assisted reproduction procedures. *Placenta* 2008;29(suppl B):126-8.
- Zini A, Boman JM, Beizile E, Ciampi A. Sperm DNA damage is associated with a increased risk of pregnancy loss after IVF and ICSI: systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod* 2008;23:2663-8.
- Veleva Z, Tiitinen A, Vilska S, et al. High and low BMI increase the risk of miscarriage after IVF/ICSI and FET. *Hum Reprod* 2008;23:878-84.
- Schieve LA, Tatham L, Petersom LB. Spontaneous abortion among pregnancies conceived using assisted reproductive technology in the United States. *Obstet Gynecol* 2003;101:959-62.
- Buckett WM, Chian RC, Dean NL, Sylvestre C, Holzer HE, Tan SL. Pregnancy loss in pregnancies conceived after in vitro maturation, conventional in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril* 2008;90:546-50.
- Kumbak B, Uluq U, Erzik B, Akbas H, Bahceci M. Early clinical pregnancy loss rate in poor responders does not change compared to age-matched normoresponders. *Fertil Steril* 2009;91:106-9.
- Kuliev A, Verlinsky Y. Impact of preimplantation genetic diagnosis for chromosomal disorders on reproductive outcome. *Reprod Biomed Online* 2008;16:9-10.
- Clayton HB, Schieve LA, Peterson HB, Jamieson DJ, Reynolds MA, Wright VC. Ectopic preg-

nancy risk with assisted technology procedures. *Obstet Gynecol* 2006;107:595-604.

- Lautmann K, Staboulidou I, Wuestemann M, Guenter H, Scharf A, Hillemanns P. Heterotopic pregnancy: simultaneous intrauterine and ectopic pregnancy following IVF treatment with the birth of a healthy child. *Ultraschall Med* 2009;30:71-4.
- Rufat P, Olivennes F, De Mouzon J, Dehan M, Frydman R. Task force report on the outcome of pregnancies and children conceived by in-vitro fertilization (France: 1987-1989). *Fertil Steril* 1994;61:324-30.
- Olivennes F, Fanchin R, Ledee N, Righini C, Kadoch IJ, Frydman R. Perinatal outcome and the developmental studies on children after IVF. *Hum Reprod Update* 2002;8:117-28.
- Mc Donald SD, Murphy K, Beyene J, Ohlsson A. Perinatal outcome of singleton pregnancies achieved by in vitro fertilization: a systematic review and meta-analysis. *J Obstet Gynecol Can* 2005;27:449-59.
- Jackson RA, Gibson KA, Wu YW, Croughan MS. Perinatal outcomes in singletons following in vitro fertilization: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2004;103:551-63.
- Kaira SK, Molinaro TA. The association of in vitro fertilization and perinatal morbidity. *Sem Reprod Med* 2008;26:423-35.
- Caserta D, Marci R, Tatone C, et al. IVF pregnancies: neonatal outcomes after the new Italian law on assisted reproduction technology (law 40/2004). *Acta Obstet Gynecol Scand* 2008;87:935-9.
- Allen C, Bowdin S, Harrison RF, et al. Pregnancy and perinatal outcomes after assisted reproduction: a comparative study. *Ir J Med Sci* 2008;177:233-41.
- Reubinoff BE, Samueloff A, Ben-Haim M, Friedler S, Schenker JG, Levin A. Is the obstetric outcome of in vitro fertilization singleton gestations different from natural ones? A controlled study. *Fertil Steril* 1997;67:1077-83.
- Martin JA, Park MM. Trends in twin and triplet births: 1980-97. *Natl Vital Stat Rep* 1999;47:1-5.
- Rebar RW, DeCherney AH. Assisted reproductive technology in the United States. *N Engl J Med* 2004;350:1603-6.
- Centers for Disease Control and Prevention. Contribution of assisted reproductive technology and ovulation – inducing drugs to triplet and higher-order multiple births – United States, 1980-1997. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2000;49:535-7.
- Brinsden PR. Controlling the high order multiple birth rate: the European perspective. *Reprod Biomed Online* 2003;6:339-45.
- Schieve LA, Meikle SF, Peterson HB. Does assisted hatching pose a risk for monozygotic twinning in pregnancies conceived through in vitro fertilization? *Fertil Steril* 2000;74:288-90.
- Jain K, Boostanfar R, Slater C. Monozygotic twins and triplets in association with blastocyst transfer. *J Assisted Reprod Genet* 2004;21:103-6.
- Moayeri S, Murkes D, Lathi R, Westphal I, Miliki A. Risk of monozygotic twinning with blastocyst transfer decreases over time: an 8 years experience. *Fertil Steril* 2007;87:1028-32.
- Jain T, Harlow BL, Hornstein MD. Insurance coverage and outcomes of in vitro fertilization. *N Engl J Med* 2002;347:50.
- Ryan GL, Chang SH, Dokras A. The desire of infertile patients for multiple births. *Fertil Steril* 2004;81:500-3.
- Koudstaal J, Bruinse HW, Helmerhost FM, Vermeiden VP, Wilenssen WN, Wiser GH. Obstetric outcome of twin pregnancies after in-vitro fertilization: a matched control study. *Hum Reprod* 2000;15:935-40.
- Zuppa AA, Maragliano G, Scapilatti ME, Crescimbeni B, Tortorolo G. Neonatal outcome of

- spontaneous and assisted twin pregnancies. Eur J Obstet Gynecol 2001;95:68-72.
36. Olivennes F, Kadhel P, Rufat P, Fanchin R, Fernandez H, Frydman R. Perinatal outcome of twin pregnancies obtained after in vitro fertilization: comparison with twin pregnancies obtained spontaneously or after ovarian stimulation. Fertil Steril 1996;66:105-9.
37. Verstraelen H, Guetgeluk S, Derom C. Preterm birth in twins after subfertility treatment: population based cohort study. Br Med J 2005;331:1173-7.
38. Minakami H, Sayama M, Homma Y, Masubara S, Koike T, Uchida A. Lower risks of adverse outcome in twins conceived by artificial reproductive techniques compared with spontaneously conceived twins. Hum Reprod 1998;13:2005-8.
39. Mazhar SB, Rahim F, Furukh T. Fetomaternal outcome in triplet pregnancy. J Coll Physicians Surg Pak 2008;18:217-21.
40. Hruby E, Sassi L, Goerbe E, Hapuczi P, Papp Z. The maternal fetal outcome of 122 triplet pregnancies. Orv Hetil 2007;148:2315-28.
41. Golombok S, Olivennes F, Ramoqiuda C, Rust J, Freeman T. Parenting and psychological development of a representative sample of triplets conceived by assisted reproduction. Hum Reprod 2007;22:2896-902.
42. Wang JX, Norman RJ, Kristiansson P. The effect of various infertility treatments on the risk of preterm birth. Hum Reprod 2002;17:945-8.
43. Schieve LA, Rasmussen SA, Buck GM. Are children born after assisted reproductive technology at increased risk for adverse health outcomes? Obstet Gynecol 2004;103:1154-7.
44. Pinborg A, Loft A, Schmidt L. Neurological sequelae in children born after assisted conception: controlled national cohort study. Br Med J 2004;329:311-6.
45. Lie RT, Lyngstadass A, Orstavik KH. Birth defects in children conceived by ICSI compared with children conceived by IVF-methods: a meta analysis. Int J Epidemiol 2005;34:696-9.
46. Hansen M, Bower C, Milne E. Assisted reproductive technologies and the risk of birth defects - a systematic review. Hum Reprod 2005;20:328-32.
47. Shevell T, Malone FD, Vidaver J. Assisted reproductive technology with assisted pregnancy outcome. Obstet Gynecol 2005;106:1039-43.
48. Neelanjana M, Sabaratnam A. Reproductive outcomes after in vitro fertilization. Cur Opin Obstet Gynecol 2007;19:113-9.
49. Wimalasundera RC, Trew G, Fisk NM. Reducing the incidence of twins and triplets. Best Pract Res Clin Obstet Gynecol 2003;17:309-14.
50. Eddleman KD, Stone JL, Lyncl L, Berkowitz RL. Selective termination of anomalous fetuses in multifetal pregnancies: two hundred cases at a single center. Am J Obstet Gynecol 2002;187:1168-72.

Summary

OUTCOME OF PREGNANCY AFTER IN VITRO FERTILIZATION

M. Kasum

In 2004 clinical pregnancy rates per aspiration and per transfer after in vitro fertilization (IVF) in Europe were 26.6% and 30.1%, respectively. The distribution of singleton, twin and triplet deliveries after IVF was 77.2%, 21.7% and 1%, respectively. The reported total multiple delivery rate of 22.7% during 2004 decreased, compared with 23.1% in 2003 and 24.5% in 2002. The proportion of children born after IVF ranged from 0.2% to 6.2% of all infants. Conceptions by IVF are associated with an increased incidence of several obstetrical and perinatal complications. Most of these complications are related to the high incidence of multiple gestations. However, even singleton pregnancies appear to be affected. Neonatal complications are primarily the result of preterm deliveries. Patients should be informed about the fact that pregnancies conceived by IVF are associated with increased risk of multiple gestations, preterm delivery, low birth weight, and complications associated with these outcomes. Several strategies attempting to control the frequency of high order multiples have been implemented. The overriding aim of the strategies is to transfer fewer embryos of higher quality to maximize the pregnancy rate and to minimize the risk of high order multiple gestation.

Descriptors: FERTILIZATION IN VITRO – adverse effects; PREGNANCY OUTCOME

Primljeno/Received: 05. 03. 2009.

Prihvaćeno/Accepted: 07. 05. 2009.